ITEM 185 : RÉACTION INFLAMMATOIRE

Réaction inflammatoire = réponse immunitaire innée : mécanisme de défense de l'organisme mis en place en cas d'agression. Témoin d'une **pathologie organique** mais n'est **pas spécifique.**
- Action cérébrale : **hyperthermie, anorexie, asthénie, somnolence.**
- Action endothéliale : modification du tonus, de la perméabilité et de l'adhésivité vasculaire permettant la migration des leucocytes circulants dans les tissus ➝ **signes inflammatoires locaux** (rougeur, douleur, tuméfaction/œdème, chaleur).
- Action hépatique : production de **protéines de la phase aiguë** (syndrome inflammatoire biologique).
- **3 phases :**
  - Phase d'initiation : reconnaissance d'une agression par les PNN et les monocytes/macrophages ; activation de la **coagulation**, du **complément** et du **système contact**).
  - Phase d'amplification : augmentation de la **perméabilité vasculaire ;** médiateurs lipidiques (phospholipase) et **cytokines** (IL1, IL6, TNFalpha).
  - Phase résolutive : fibroblastes/macrophages attirés par des cytokines et des facteurs de croissance (remodelage de la MEC/néovascularisation) = **Réparation tissulaire.**

N.B : Cette dernière phase peut être incomplète et entrainer la chronicité du syndrome inflammatoire +++.

MEDIATEURS

= Libérées par les tissus endommagés/stressés et par les cellules (mastocytes, macrophages, phagocytes…)
- **Amines vasoactives** (**histamine, sérotonine, kinine** (bradykinine ++)), **radicaux libres, NO.**
- **Protéines du complément** : - Anaphylatoxine = induisent l'inflammation : **C4a, C5a, C3a.**
  - Opsonisation : **C3b.**
  - Protéines du complexe d'attaque membranaire : **C5b, C6 à C9.**
- **Lipidiques** : phospholipase A2 (acide arachidonique), Cox-2 (prostaglandine pro-inflammatoire), lipo-oxygénase.
- **Protéines inflammatoires hépatiques** : CRP, SAA, α1-antitrypsine, haptoglobine, fibrinogène, céruléoplasmine.
- **Cytokines pro-inflammatoires** (macrophages ++) : TNFα, IL1, IL6, IL12, IL15, IL18.
- **Cytokines anti-inflammatoires** (lymphocytes T, surtout Th2 ++) : IL4, IL10, IL11, IL13, TGF-β.

MANIFESTATIONS

C

➝ Aucun signe clinique n'est pathognomonique d'un état inflammatoire.
- **Fièvre** : après un repos de 15-20 minutes, avant toute prise d'antipyrétique, avec mesure du pouls et de la PA.
- **Anorexie, amaigrissement** : ↗ consommation d'énergie (fièvre, ↗ synthèse protéique, catabolisme musculaire et donc **sarcopénie**).
- **Asthénie, somnolence**.
- **Douleur** : - Spécifique : localisation variable selon l'organe atteint.
  - Non spécifique : **arthromyalgies**, **céphalées.**
- **Signes locaux** en cas d'atteinte d'organe superficiel (peau, arthrite…) : **rougeur, chaleur, tuméfaction, douleur.**

Bio

Syndrome inflammatoire biologique : non spécifique, marqueur évolutif de la pathologie sous-jacente.
Augmentation d'au moins 2 protéines de l'inflammation parmi : CRP, haptoglobine, ferritine, fibrinogène, C3.

Électrophorèse des protéines sériques

- Albumine (33 à 50 g/l).
- α1-globulines (1,5 à 4 g/) : α1-antitrypsine, orosomucoïde et α1-antichymotrypsine.
- α2-globulines (6 à 10 g/l) : α2-macroglobuline, haptoglobine et céruléoplasmine.
- β-globulines (6 à 13 g/l) : fibrinogène, transferrine, lipoprotéines et C3 du complément.
- γ-globulines (7,5 à 16 g/l) : immunoglobulines et CRP.
- **Hyper-α-globulinémie** : - Migration de l'orosomucoïde et de l'α1-anti-chymotrypsine en **α1.**
  - Migration de l'haptoglobine et de la céruléoplasmine en **α2.**
- Migration du fibrinogène en **β** et de la CRP en **γ** : sans influence sur le profil de l'EPP.
- En cas d'inflammation prolongée : **hypoalbuminémie.**

Vitesse de sédimentation des GR

= Distance parcourue en 1 h par des GR sédimentant naturellement dans un tube.

Variation physiologique
= ↗ chez les personnes âgées et les femmes : **formule de Miller.**
- N = **âge/2** chez l'homme : moyenne = 15 mm < 50 ans, 20 mm > 50 ans.
- N = **(âge + 10)/2** chez la femme : moyenne = 20 mm < 50 ans, 30 mm > 50 ans.

Élévation
- **Syndrome inflammatoire.**
- **Grossesse** (en dernière partie : du 4e mois à 4 semaines post-partum).
- **Anémie.**
- **Hémolyse auto-immune, macrocytose.**
- **Hypercholestérolémie, obésité.**
- **Insuffisance rénale, syndrome néphrotique.**
- **Hypergammaglobulinémie** : cirrhose, pic monoclonal…

Diminution
- **Polyglobulie.**
- **Microcytose, drépanocytose.**
- **Hyperleucocytose** > 50 G/L.
- **Hyperviscosité.**
- **Hypofibrinogémie congénitale.**
- **Cryoglobulinémie.**
- **Corticothérapie** à forte dose.
- **Insuffisance cardiaque.**
- **Cachexie.**

NFS

- Anémie inflammatoire en cas de réaction inflammatoire prolongée (**> 3 semaines**) : par non-transport du fer dans les GR et accumulation dans les réserves : **normocytaire**, voire **microcytaire**, **normochrome**, **non régénérative.**

- **Hyperleucocytose à polynucléaires neutrophiles** par action de **l'IL1** sur les précurseurs granuleux médullaires : inconstante, généralement liée à une infection bactérienne, mais peut être observée en dehors de toute infection bactérienne.
- **Thrombocytose** par action de **l'IL6** sur les précurseurs mégacaryocytaires médullaires : jusqu'à **1000 G/L**, proportionnelle à la durée de l'inflammation.
- Monocytose en cas d'atteinte bactérienne, leucopénie en cas de sepsis sévère.

Dosages spécifiques des protéines de l'inflammation

- **Protéine de l'inflammation** = dont la concentration augmente de **> 25 %** au cours de la 1re semaine suivant le début de la réaction inflammation (action hépatique de l'IL1, IL6 et du TNFα).

Protéine	Mobilité	PM (kDa)	½ vie	Norme (g/L)	Fonction
CRP	γ	21,5	1 jour	6.10^3	Transport
Protéine amyloïde sérique A	α1	12	1 jour	5.10^3	Transport
Haptoglobine	α2	86	2 à 6 jours	0,8 à 2	Transport
Orosomucoïde	α1	40	2 jours	0,5 à 1	Transport
Fibrinogène	β, γ	340	2 à 6 jours	2 à 4	Coagulation
Céruléoplasmine	α1	135	2 jours	0,2 à 0,6	Transport
α1-anti-trypsine	α1	54	4 jours	2 à 3,5	Antiprotéase
α1-anti-chymotrypsine	α1	68	?	1 à 1,5	Antiprotéase

Concentration

Conc. x 1,5	Conc. x 3	Conc. x 500	Conc. diminuée
- **Céruléo-plasmine** - **C3, C4**	- **Orosomucoïde** - **α1-anti-trypsine** - **Haptoglobine** - **α1-anti-chymotrypsine** - **Fibrinogène**	- **Protéine C-réactive (CRP)** - **Protéine amyloïde sérique A (SAA)**	- **Albumine** - **Préalbumine** - **Transferrine**

Cinétique

Cinétique rapide	Cinétique intermédiaire	Cinétique lente
= ↗ en **8 h** et demi-vie de 12-24 h - **CRP** - **SAA** - **α1-antichymotrypsine**	= Demi-vie de 1 à 5 jours - **Haptoglobine** - **Orosomucoïde** - **C3** - **Ferritine**	= Demi-vie > 5 jours - **Fibrinogène** - **Albumine** - **Transferrine**

Intérêt clinique

- Confirmer un syndrome inflammatoire à VS normale (polyglobulie, cryoglobulinémie…)
- **Suivi rapide de l'efficacité thérapeutique** (**CRP** surtout).
- Intérêt étiologique :
  - . **CRP > 150** et ↗ **PNN** : **infection bactérienne** dans **60 %** des cas.
  - . Ne suit pas l'inflammation au cours du **lupus** : oriente vers une poussée lupique si CRP < 60, ou une surinfection bactérienne si CRP > 100 en cas de fièvre et syndrome inflammatoire chez un patient lupique.

↗
- **Prise d'œstrogènes.**

↘
- **Insuffisance hépatocellulaire** sévère (↘fibrinogène).
- **Hémolyse intravasculaire** (↘ haptoglobine).
- **Syndrome néphrotique** (↘ orosomucoïde).
- **Carence martiale** (↘ ferritine).
- **Déficit génétique** (↘ α1-anti-chymotrypsine, céruléoplasmine, haptoglobine).

Profil protéique

➔ Le dosage d'une protéine isolée peut conduire à certaines erreurs d'interprétation :
- Dosage simultané possible de plusieurs protéines : **CRP, albumine, haptoglobine, orosomucoïde, transferrine, C3, C4, immunoglobuline.**
- Couplage de plusieurs techniques : **EPS, fibrinogène, CRP, ferritine.**
- **Syndrome inflammatoire dissocié** : deux paramètres de l'inflammation avec résultats discordants.

Pro-calcitonin

= Protéine à cinétique rapide = ↗ dès **3 h.**
- Principalement augmentée en cas **d'infection bactérienne, parasitaire (paludisme)** ou **fungique.**
- Peu modifiée au cours des **infections virales** ou des **maladies inflammatoires.**

➔ Utile en situation d'urgence, d'autant plus que son augmentation est corrélée à la sévérité de l'infection bactérienne.

CODEX.:, S-ECN.COM

				Orientation	- **< 0,10** = absence d'infection bactérienne. - **0,10** à **0,25** = infection bactérienne peu probable. - **0,25** à **0,50** = infection bactérienne possible. - **> 0,50** = infection bactérienne probable. - **> 2** (jusqu'à 100) : infection bactérienne sévère, sepsis, défaillance multiviscérale. ➙ Faux positif de **0,50** à **2 : SRIS, polytraumatisme, brûlures.**
	À long terme				- **Amylose AA** (infection torpide, MAI non contrôlée) : dépôts extracellulaires fibrillaires de produits de dégradation de la protéine SAA formant des feuillets β-plissés ➙ atteinte rénale ++ **(protéinurie)**, cardiaque… - **Risque cardiovasculaire et troubles métaboliques** : facteur de risque d'athérosclérose. - **Ostéoporose.** - **Dénutrition et cachexie.**

BILAN ETIOLOGIQUE	- Généralement : **tableau clinique** au 1er plan avec **syndrome inflammatoire biologique** confirmant l'organicité. - Parfois : syndrome inflammatoire biologique de découverte fortuite, sans signe clinique spécifique.			
	Diagnostic simple	Faux syndrome inflammatoire		= Un seul test anormal, sans réel syndrome inflammatoire. - ↗ VS isolée : anémie, dysglobulinémie, syndrome inflammatoire en voie de résolution.
		Étiologie simple		= Orientation clinique évidente, confirmé par des examens paracliniques dirigés. - **Suivi du syndrome inflammatoire** : efficacité thérapeutique, guérison, rechute.
	Diagnostic difficile	- **Infection aiguë** : bactériémie, pneumopathie, pyélonéphrite, prostatite, méningite, encéphalite, spondylodiscite, arthrite… - **Infection chronique évoluant à bas bruit :** endocardite d'Osler, tuberculose, abcès froid, diverticulite intestinale, maladie de Whipple, VIH, maladie de Castleman… - **Néoplasie** : - Hémopathie : surtout **lymphome**, de haut grade. - Tumeur solide : cancer **hépatique** (primitif ou MT), cancer **rénal**, **colorectal**, **prostatique**… - **Maladie inflammatoire** : PR, SPA, maladie de Still de l'adulte, myosite et dermatomyosite, lupus érythémateux disséminé, vascularite (Horton, périartérite noueuse, micropolyangéite, Wegener, Churg-Strauss, Behçet), polychondrite, maladie de Crohn, RCH, fibrose rétropéritonéale, dissection aortique chronique, fièvre méditerranéenne familiale, TRAPS…		
		Causes fréquentes		➙ 11 étiologies dans **2/3** des fièvres prolongées. - **Tuberculose** - **Lupus** - **Maladie de Crohn** - **Endocardite infectieuse** - **Maladie de Still** - **Lymphome** - **Abcès profond (abdominal)** - **Maladie de Horton** - **Médicamenteuse** - **CMV/EBV** - **Sarcoïdose**
		C		- Reprise de l'interrogatoire : atcds, mode de vie, loisir, animaux domestiques, notion de voyage… - Examen clinique complet minutieux.
		PC	1re intention	- **Hémocultures** systématiques (même chez un patient apyrétique). - **NFS, bilan hépatique, bilan rénal, protéinurie/échantillon.** - **Quantiféron/IDR.** - **ECBU.** - **Sérologies orientées** : **mycoplasme, *Brucella, Legionella, Coxiella burnetii*, VIH, CMV, EBV** (répétées à 15 jours d'intervalle). - **Bilan immunologique** : **AAN, FR, CH50, fraction du complément C3, C4.** - Dosage du **PSA**. - **Radio pulmonaire.** - **Échographie abdominale et pelvienne.** - **Rx des sinus, panoramique dentaire.** - **Rx sacro-iliaque.** - Parfois **TDM thoraco-abdomino-pelvien** en 1re intention.
			2nd intention	- Renouveler le bilan initial : bilan biologique, hémocultures, Rx. - **Ferritinémie.** - **TSHus.** - **Recherche de BK** (crachat, selle, moelle osseuse, urines…) - **TDM thoraco-abdomino-pelvien.** - **TEP-scan.** - **Échographie cardiaque transthoracique ± transoesophagienne.** - **Biopsie ostéomédullaire** + myéloculture. - **Biopsie d'artère temporale** si patient > 55 ans (même en l'absence de symptômes).
			En 3e intention	- **Endoscopie digestive.** - **Fibroscopie bronchique** ± LBA. - **EMG des membres.**

		Si bilan négatif	- **État général conservé** : **surveillance** à **3 mois, 6 mois, 1 an**, jusqu'à disparition du syndrome inflammatoire (2/3 des cas) ou découverte d'une pathologie. - **État général altéré** : **traitement d'épreuve** par **antibiothérapie**, **antituberculeux** ou **corticoïdes** selon l'orientation.